

# Risque de cancer du sein et estrogènes : actualités

## Prévention du cancer du sein par les inhibiteurs d'aromatase

### *Prevention of breast cancer by aromatase inhibitors*

**Mots-clés :** Inhibiteurs de l'aromatase - Cancer du sein - Estrogène - Risque - *BRCA1/2*.

**Keywords:** Aromatase inhibitors - Breast cancer - Estrogen - Risk - *BCRA1* - *BCRA2*.

P. Pujol\*

Le cancer du sein atteint près d'une femme sur dix dans les pays occidentaux. Dans certaines situations identifiables, cette probabilité est encore augmentée. Le cancer du sein peut ainsi toucher une femme sur trois en cas d'antécédent de lésion de carcinome in situ, et plus d'une femme sur deux lors de prédispositions génétiques *BRCA1* ou *BRCA2*. Malgré les progrès du dépistage et des traitements adjuvants, la mortalité du cancer du sein reste élevée. Sa prévention, particulièrement dans des sous-populations à haut risque, est donc un objectif majeur pour diminuer la mortalité.

La relation entre estrogènes et cancer du sein est clairement établie. Elle repose sur des données épidémiologiques, expérimentales et thérapeutiques que nous rappellerons plus loin. L'hyperestrogénie augmente le risque de cancer du sein, alors que l'hypoestrogénie le réduit. Une classe de molécules appelées SERMs (modulateurs sélectifs de récepteurs des estrogènes) agit comme ligand des récepteurs aux estrogènes (RE) et bloque l'action estrogénique au niveau mammaire. Les essais cliniques de prévention utilisant les deux SERMs principaux, le tamoxifène et le raloxifène (RLX), ont démontré leur efficacité préventive (*figure 1*) [1]. Une prévention médicale du cancer du sein est donc possible.

La prévention du cancer du sein dans des situations à haut risque fait actuellement l'objet de plusieurs essais cliniques par de nouvelles molécules s'opposant à la production d'estradiol, appelées inhibiteurs d'aromatase (IA) [2]. Les IA bloquent l'aro-

---

\* Unité d'oncogénétique, CHU de Montpellier, Unité INSERM 540, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier.

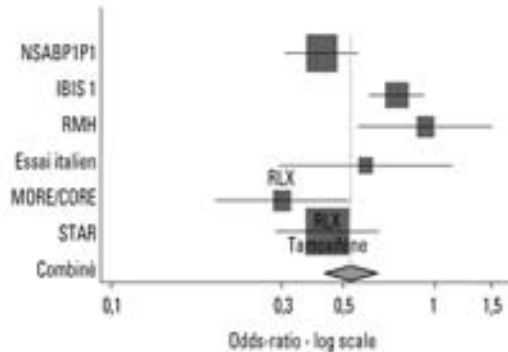
maturation périphérique des androgènes, qui est la source majeure d'œstrogènes après la ménopause. Les IA ont récemment montré qu'ils étaient supérieurs au tamoxifène en termes de réduction des récurrences dans le traitement adjuvant du cancer du sein post-ménopausique exprimant les RE [3]. Dans ces mêmes essais adjuvants, le risque de cancer du sein controlatéral est significativement réduit par rapport au bras tamoxifène, qui réduit déjà ce risque de 40 % environ (*figures 2A et 2B*) [4]. Ces observations font des IA les molécules préventives les plus actives dont nous disposons à l'heure actuelle.

## Estrogènes et cancérogenèse mammaire

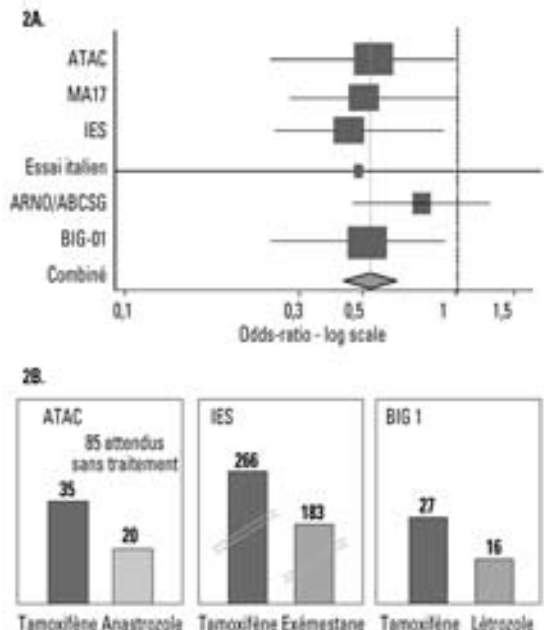
### Rappel historique

Il est classique de rappeler que le premier lien entre gonades et cancer du sein a été suggéré par un chirurgien écossais, Sir Georges Beatson en 1896 [5]. Ce chirurgien a observé des rémissions de formes avancées de cancer du sein après ovariectomie chez des femmes non ménopausées. Les travaux de Jensen dans les années 1960 ont mis en évidence des récepteurs spécifiques de l'œstradiol radiomarqué au niveau de l'utérus et du sein [6]. De nombreux travaux sur des lignées cellulaires de cancer du sein

**FIGURE 1.** Prévention du cancer du sein par les SERMs.

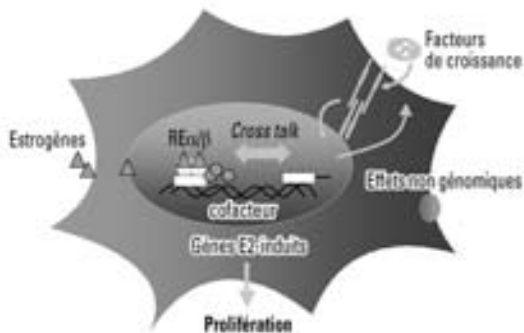


**FIGURE 2.** Prévention du cancer du sein controlatéral par les IA. 2A. Ensemble des essais adjuvants disponibles – 2B. Grands essais comparant le létrozole, l'anastrozole et l'exémestane au tamoxifène.



ont établi que l'effet majeur des estrogènes sur la prolifération des cellules mammaires était en grande partie lié aux RE. Les travaux expérimentaux récents ont permis d'identifier deux isoformes de RE (RE $\alpha$  et RE $\beta$ ), des protéines estrogéno-induites, des protéines corégulatrices des RE appelés cofacteurs et de préciser les différents mécanismes d'action des estrogènes (transcriptionnels ou membranaires) (*figure 3*) [7].

**FIGURE 3.** Voie des estrogènes.



### **Rappel épidémiologique**

Plusieurs facteurs de risque liés à l'exposition endogène ou exogène aux estrogènes sont bien documentés. Il s'agit notamment de l'âge précoce à la puberté et de l'âge tardif à la première grossesse et à la ménopause [8]. Il est également établi que le traitement hormonal de substitution de la ménopause augmente le risque de cancer du sein, particulièrement lorsque le traitement substitutif associe estrogène et progestérone [9]. L'augmentation du risque est significative, mais modérée – de l'ordre de 1,2 à 1,5 du risque de base – et varie en fonction de la durée d'utilisation. L'obésité après la ménopause est également un facteur de risque confirmé du cancer du sein, très probablement liée à l'hyperestrogénie relative induite par l'aromatase des androgènes par le tissu adipeux [10, 11]. Enfin, l'ovariectomie avant la ménopause réduit de façon très significative le risque de cancer du sein [8].

### **Rappel expérimental**

Les cellules de cancers du sein exprimant des RE, telle la lignée cellulaire MCF-7, ont une croissance induite par l'estradiol en culture cellulaire. Cette croissance peut être inhibée par des antagonistes des RE tel le tamoxifène. Le RE agit comme un facteur de transcription activé par son ligand, l'estradiol, sur des gènes cibles impliqués dans la prolifération, l'apoptose et la différenciation cellulaire. Plusieurs centaines de gènes sont ainsi sous la dépendance des estrogènes [12]. L'activation transcriptionnelle de ces gènes se fait classiquement par la liaison du complexe récepteur/ligand à une courte séquence nucléotidique spécifique située sur la région promotrice du gène et appelée "ERE" (Éléments de régulation aux estrogènes). D'autres mécanismes de régulation transcriptionnelle sont décrits, tels que l'activité dépendante du site AP-1, SP1 et NF-kappaB. Des mécanismes d'action membranaire (non transcriptionnel) des estrogènes au niveau de la cellule mammaire se font jour (*figure 3*). Parmi les gènes induits qui sont impliqués dans

la progression tumorale du cancer du sein, on peut citer : des facteurs transcriptionnels (*c-fos*, *c-myc*), le récepteur de la progestérone, le gène *BRCA1*, des facteurs de croissance et des récepteurs aux facteurs de croissance (TGFalpha, EGFR...), des protéases et antiprotéases (cathépsine D, alpha1-chémotrypsine, uPA...), des protéines matricielles (fibuline 1). De nombreuses protéines corégulatrices de l'activité transcriptionnelle des RE ont été mises en évidence et ont un rôle important pour activer ou réprimer la transcription [13]. Ces protéines pourraient également jouer un rôle dans les mécanismes de l'hormonorésistance.

### **Rappel clinique**

Le niveau d'œstrogènes circulant chez la femme ménopausée semble être lié à une augmentation du risque de cancer du sein dans l'analyse poolée de Key et al., regroupant plusieurs études prospectives [14]. Cependant, si le niveau d'œstrogènes circulant au moment de la chirurgie d'un cancer influe sur le taux de RE et des protéines œstrogéno-induites, celui-ci ne paraît pas corrélé au pronostic [15-17].

Depuis 30 ans, le tamoxifène a été utilisé dans le traitement adjuvant des cancers du sein exprimant les RE. La réduction des récurrences obtenues avec un traitement de 5 ans est de 30 % et la réduction de la mortalité est de 20 % environ [14, 18].

### **Essais de prévention par les SERMs**

Le tamoxifène a été utilisé comme agent de chimioprévention du cancer du sein en raison d'arguments expérimentaux, de sa faculté à prévenir les cancers du sein controlatéraux lors de traitements adjuvants [4, 18] et de sa relative bonne tolérance. En 1998, l'étude du NSABP-P1 a montré une réduction significative des cancers du sein chez les femmes à haut risque qui recevaient 5 ans de tamoxifène par rapport au groupe contrôle [19]. Cet essai récemment mis à jour après 7 ans de suivi continue de montrer une réduction significative de l'incidence des cancers du sein chez les femmes ayant reçu le tamoxifène, indépendamment de l'âge, au prix d'une augmentation du risque de cancer de l'endomètre et d'événements thromboemboliques chez les femmes de plus de 50 ans [20]. Trois autres essais préventifs dans lesquels des femmes à haut risque recevaient du tamoxifène n'ont pas pu montrer de résultats aussi francs pour différentes raisons telles que la taille des échantillons de population, l'inclusion de population à risques différents, ou l'existence de traitements hormonaux substitutifs concomitants (*figure 1*) [21-23]. Cependant, une analyse combinant l'ensemble des essais de chimioprévention montre une réduction de 38 % de l'incidence de cancers du sein chez les patientes traitées par le tamoxifène (28-46 %) [24]. Aucun de ces essais n'a pu montrer une augmentation de la survie chez les patientes recevant du tamoxifène en chimioprévention. Notons que ces essais s'adressent à une population à risque relativement faible. Ainsi, le nombre d'événements observés dans les études du NSABP-P1 et de Powles est cinq fois moins important que celui attendu chez une

femme porteuse d'une mutation *BRCA1*. Le tamoxifène est approuvé par les autorités américaines de santé des États-Unis pour la prévention du cancer du sein chez les femmes à haut risque. Il reste cependant difficile de situer le degré de risque de cancer du sein qui contrebalance les événements indésirables potentiels du tamoxifène chez les femmes en bonne santé. De plus, les études de prévention ont porté sur des sous-populations de risque hétérogène et les analyses de sous-groupes ne sont qu'indicatives (âge, histoire familiale, histoire personnelle).

Une solution à ce problème de balance bénéfice/risque est le développement de nouveaux agents de type SERM qui auraient une efficacité au moins égale, avec un profil de toxicité meilleur. Le raloxifène, qui a l'autorisation de mise sur le marché pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, réduit l'incidence de cancer du sein dans les essais sur l'ostéoporose en comparaison au placebo [25]. Le raloxifène n'a pas les effets agonistes sur l'utérus de rat et n'entraîne pas d'hypertrophie de l'endomètre dans les essais sur l'ostéoporose. Récemment, l'essai STAR incluant des femmes sur la base d'un risque élevé (histoire personnelle ou familiale) confirme l'efficacité chimiopréventive du raloxifène dans les populations de femmes ménopausées avec une efficacité comparable au tamoxifène [26]. Le risque de cancer utérin est moindre pour le raloxifène que pour le tamoxifène, mais le raloxifène comme le tamoxifène augmentent le risque thromboembolique [26].

## Utilisation des IA en prévention du cancer du sein

### Rationnel clinique

Les IA ont une efficacité supérieure au tamoxifène pour réduire la fréquence des récidives en traitement adjuvant du cancer du sein de la femme ménopausée [3]. Les résultats des grands essais adjuvants comparant le tamoxifène et les IA montrent ainsi une amélioration de la survie sans récurrence, en traitement de première ligne ou en traitement séquentiel [27]. Dans tous ces essais, les IA sont plus efficaces que le tamoxifène pour prévenir les cancers du sein contralatéraux (*figure 2*) [2]. Les IA n'augmentent pas le risque de cancer de l'endomètre et les événements thromboemboliques sont moins fréquents qu'avec le tamoxifène. Ces observations ont conduit à initier deux grands essais internationaux (IBIS-II, MAP3) comparant les IA au placebo chez des femmes à haut risque (*tableau*).

**TABLEAU.** Essais internationaux de prévention du cancer du sein par les IA.

Essais	Risque	Intervention	Avancement
IBIS-II	Familial In situ	Anastrozole 1 mg/j vs Placebo 5 ans	Ouvert 6 000 femmes
MAP3	Score de Gail > 1,66 Âge > 60	Exémestane 25 mg/j vs Placebo 5 ans	Ouvert 5 100 femmes

Cependant, ni le raloxifène ni les IA ne peuvent être utilisés chez la femme avant la ménopause car ils ne permettent pas une suppression estrogénique efficace. Chez les femmes en pré- ou péri-ménopause, le tamoxifène et le raloxifène restent donc les agents chimiopréventifs potentiellement les plus efficaces à l'heure actuelle.

L'essai adjuvant ATAC a montré que l'anastrozole réduisait significativement l'incidence des cancers du sein controlatéraux par rapport au tamoxifène ( $p < 0,01$ ) [28], avec une réduction de 70 % de l'incidence des cancers invasifs controlatéraux. Cela a conduit au développement de l'étude IBIS-II (International Breast Cancer, Intervention study II) qui étudie les effets de l'anastrozole, chez les femmes ayant un cancer du sein canalaire in situ ou ayant un risque élevé de développer un cancer du sein. Dans cet essai, 6 000 patientes à haut risque sont randomisées pour recevoir soit l'anastrozole, soit le placebo. L'essai de l'Institut du cancer canadien (MAP3 ou EXCEL) est également un essai randomisé en double aveugle, évaluant l'effet de l'exémestane chez 5 100 femmes en postménopause à haut risque de cancer du sein (National Cancer Institute of Canada, EXCEL study disponible sur : <http://www.excellstudie.com/intex.html>. 11 janvier 2005).

Dans la sous-population à très haut risque des femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou 2, deux études nationales sont actuellement en cours. Une étude italienne (APRES) compare l'exémestane au placebo chez des femmes indemnes porteuses d'une mutation. Une étude française multicentrique sera débutée pour inclusion en 2007 (LIBER). Cette étude comparera le létrozole au placebo chez des femmes ménopausées porteuses d'une mutation et ayant eu ou non un premier cancer.

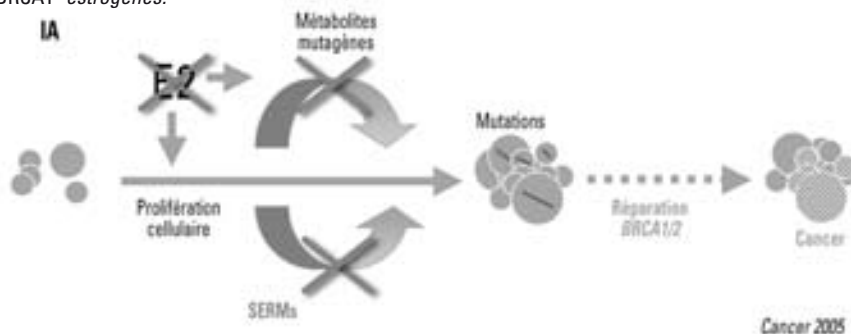
### **Rationnel biologique**

Après la ménopause, les IA assurent une suppression estrogénique très efficace, comme en témoigne la réduction de plus de 95 % des taux d'estradiol circulant chez les femmes traitées. Par ailleurs, la plupart des tumeurs du sein expriment l'aromatase [29]. La production locale d'estradiol pourrait ainsi être également bloquée par les IA.

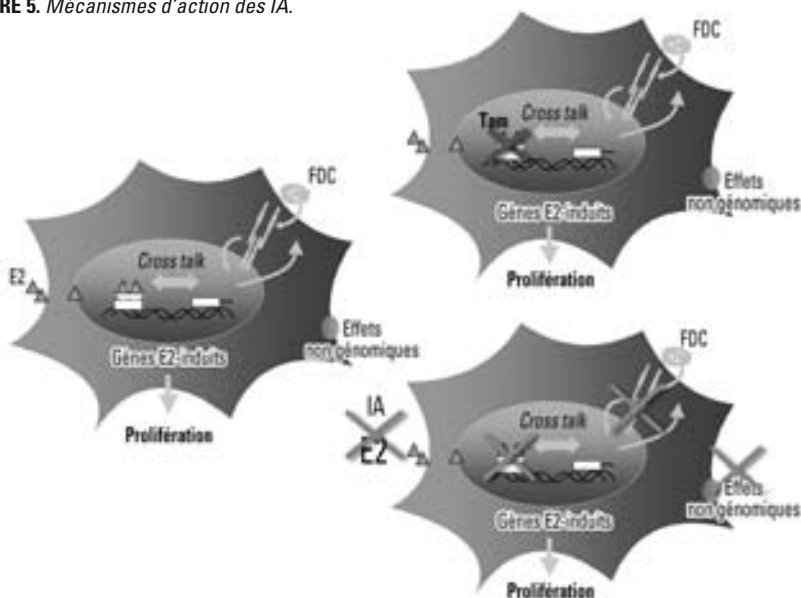
En termes de carcinogenèse, un mécanisme essentiel de la spécificité d'action des IA par rapport aux SERMs a été avancé par Santen [30]. En effet, les métabolites des estrogènes peuvent induire des mutations. Ces métabolites génotoxiques des estrogènes, appelés "adduits", pourraient participer à la cancérogenèse induite par les estrogènes. Les IA, en empêchant la formation des métabolites génotoxiques de l'estradiol, éviteraient d'exposer la cellule à ces agents mutagènes, ce que ne permettent pas les antiestrogènes (*figure 4*). Des arguments expérimentaux et précliniques sont développés par l'équipe de Santen, notamment dans la lignée cellulaire MCF7 et les souris K0 pour le RE $\alpha$ . Ainsi, dans un modèle de souris KO pour le RE $\alpha$ , l'absence d'estradiol réduit significativement l'incidence des tumeurs du sein [30].

Un autre mécanisme propre aux IA, avancé pour expliquer la supériorité des IA par rapport au tamoxifène dans les essais adjuvants, est l'action non génomique (ou non transcriptionnelle) des estrogènes [31]. La suppression des estrogènes circulants et tissulaires permet de bloquer leurs effets membranaires tels la synthèse de second messager, la voie de map-kinases et le *cross-talk* avec les voies Her1 et Her2 (*figure 5*).

**FIGURE 4.** Représentation schématique de l'inhibition de la cancérogenèse par les IA et interaction BRCA1- estrogènes.



**FIGURE 5.** Mécanismes d'action des IA.



## Conclusion

Les résultats des essais de traitements adjuvants du cancer du sein montrent que les IA ont des effets préventifs potentiellement supérieurs au tamoxifène. Leur efficacité pour réduire la fréquence d'un second cancer, en particulier un cancer controlatéral, suggère que 70 % à 80 % des cancers du sein RE+ pourraient être prévenus par ces molécules (*figure 6*) [2].

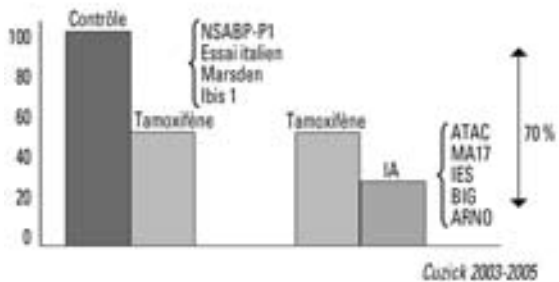
Le risque de cancer du sein peut être prédit à partir d'éléments de l'histoire personnelle, de la découverte d'éléments histologiques précurseurs, de la densité mammaire et de l'histoire familiale. Dans un certain nombre de cas familiaux, on peut déterminer

un risque génétique majeur lié aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*, atteignant plus d'une femme sur deux au cours de la vie. Même si les tumeurs diagnostiquées dans un contexte de mutation *BRCA1* sont souvent RE négatif, la carcinogenèse de ces tumeurs présente la particularité d'être estrogéno-dépendante [32]. En effet, l'ovariectomie avant la ménopause chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou 2 réduit la fréquence de cancer du sein d'environ 50 % (figure 7) [32, 33]. De nombreux liens existent entre *BRCA1* et la voie des estrogènes, telles que l'induction de *BRCA1* par l'estradiol ou les interactions physiques protéine/protéine entre le REa et *BRCA1* [33].

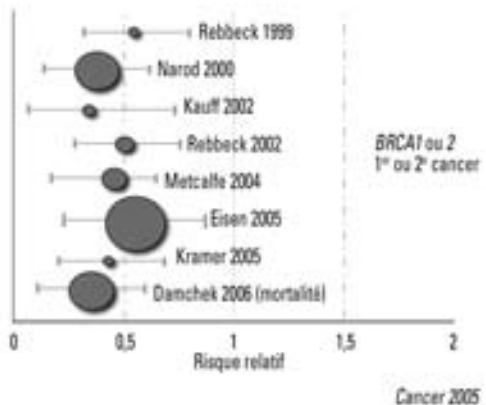
Les IA sont mieux tolérés que le tamoxifène sur le plan thromboembolique et gynécologique, mais peuvent provoquer des effets indésirables fonctionnels osseux (douleurs ostéo-articulaires) et une perte de densité minérale. Une question importante est l'efficacité des biphosphonates pour éviter la perte osseuse et la prise en charge des symptômes ostéo-articulaires. La déplétion estrogénique profonde et prolongée soulève également des questions sur le plan cognitif et cardiovasculaire qui doivent encourager les évaluations à venir dans ces domaines.

Le tamoxifène, le raloxifène et les IA ont une efficacité préventive. Il reste à déterminer, compte tenu des effets délétères de ces molécules, quelles sous-populations à haut risque auront une balance bénéfice/risque positive. Les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou 2, chez lesquelles le risque cumulé est de 50 à 70 % et pour lesquelles des mastectomies prophylactiques sont parfois discutées, sont certainement le premier groupe à risque homogène sur lequel doit porter cette évaluation. Une réduction de 50 % de l'incidence de cancer après la ménopause dans cette population permettrait d'éviter un cancer du sein pour quatre femmes traitées, soit autant que la réduction des récidives en traitement adjuvant.

**FIGURE 6. Efficacité préventive potentielle des IA.**



**FIGURE 7. Effet préventif de l'ovariectomie en préménopause chez la femme porteuse d'une mutation *BRCA1/2*.**





## Références bibliographiques

- [1] O'Regan RM. Chemoprevention of breast cancer. *Lancet* 2006;367(9520):1382-3.
- [2] Cuzick J. Aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1636-43.
- [3] Buzdar A, Chlebowski R, Cuzick J et al. The International Aromatase Inhibitor Expert Panel. Defining the role of aromatase inhibitors in the adjuvant endocrine treatment of early breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2006;22(8):1575-85.
- [4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992;339(8785):71-85.
- [5] Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamm; suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:104-7.
- [6] Jensen EV, Jacobson HI, Flesher JW. Estrogen receptors in target tissues. In: Pincus G, Nakao T, Taot JF (eds). *Steroid Dynamics*. Academic Press, New York, 1966, 133-56.
- [7] Osborne CK, Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1616-22.
- [8] Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002;7(1):3-15.
- [9] La Croix AZ. Estrogen with and without progestin: benefits and risks of short-term use. *Am J Med* 2005;118:79-87.
- [10] Pujol P, Galtier-Dereure F, Bringer J. Obesity and breast cancer risk. *Hum Reprod* 1997;12(1):116-25.
- [11] Lacassagne A. Endocrine factors concerned in the genesis of experimental mammary carcinoma. *J Endocrinol* 1955;13(1):ix-xviii.
- [12] Frasor J, Danes JM, Komm B et al. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology* 2003;144(10):4562-74.
- [13] Cavaillès V. Estrogens and receptors: an evolving concept. *Climacteric*, 2002;5(suppl.2):20-6.
- [14] Key TJ, Appleby PN, Reeves GK. Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(16):1218-26.
- [15] Pujol P, Daures JP, Brouillet JP et al. A prospective prognostic study of the hormonal milieu at the time of surgery in premenopausal breast carcinoma. *Cancer* 2001;91(10):1854-61.
- [16] Pujol P, Daures JP, Brouillet JP et al. Time at surgery during menstrual cycle and menopause affects pS2 but not cathepsin D levels in breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79(5-6):909-14.
- [17] Pujol P, Daures JP, Thezenas S et al. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer* 1998;83(4):698-705.
- [18] Fisher B, Dignam J, Bryant J et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(21):1529-42.
- [19] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371-88.
- [20] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652-62.
- [21] Cuzick J, Forbes J, Edwards R et al. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360(9336):817-24.
- [22] Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study*. *Lancet* 1998;352(9122):93-7.

- [23] Powles T, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352(9122):98-101.
- [24] Cuzick J, Powles T, Veronesi U. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361(9354):296-300.
- [25] Cauley JA, Norton L, Lippman ME. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):125-34.
- [26] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *STAR. JAMA* 2006;295(23):2727-41.
- [27] Strasser-Weippl K, Goss PE. Advances in adjuvant hormonal therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1751-9.
- [28] Howell A, Cuzick J, Baum M et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-2.
- [29] Miller WR, Dixon JM. Local endocrine effects of aromatase inhibitors within the breast. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;79(1-5):93-102.
- [30] Yue W, Wang JP, Li Y et al. Tamoxifen versus aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *Clin Cancer Res* 2005;11(2 Pt 2):925s-30s.
- [31] Rouayrenc JF, Vignon F, Bringer J, Pujol P. Non-genomic steroid effects: estrogen action revisited. *Ann Endocrinol* 2000;61(6):517-23.
- [32] Noruzinia M, Coupier I, Pujol P. Is BRCA1/BRCA2-related breast carcinogenesis estrogen dependent? *Cancer* 2005;104(8):1567-74.
- [33] Pujol P, This P, Noruzinia M et al. Are the hereditary forms of BRCA1 and BRCA2 breast cancer sensitive to estrogens? *Bull Cancer* 2004;91(7-8):583-91.